

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004年10月21日 (21.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/089933 A1

(51) 国際特許分類⁷:
31/4725, A61P 9/10, 43/00

C07D 401/06, A61K

[JP/JP]; 〒3058585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2004/004794

(74) 代理人: 森田 拓, 外 (MORITA, Hiroshi et al.); 〒1748612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2004年4月1日 (01.04.2004)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語:

日本語

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 吉田 信也 (YOSHIDA, Shinya) [JP/JP]; 〒3180001 茨城県高萩市赤浜160-2 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 渡辺 俊博 (WATANABE, Toshihiro) [JP/JP]; 〒3058585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 丸茂 清隆 (MARUMO, Kiyotaka) [JP/JP]; 〒3180001 茨城県高萩市赤浜160-2 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 山口 肇 (YAMAGUCHI, Sou)

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。



A1

WO 2004/089933 A1

(54) Title: NOVEL CRYSTAL OF FLUOROBENZAMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: フルオロベンズアミド誘導体の新規結晶

(57) Abstract: A novel crystal of (-)-N-[2-[(R)-3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carbonyl)piperidino]ethyl]-4-fluorobenzamide monophosphate.

(57) 要約: (-)-N-[2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル]-4-フルオロベンズアミド 一リン酸塩の新規な結晶の提供。

明細書

フルオロベンズアミド誘導体の新規結晶

技術分野

本発明は、(-)-*N*-{2-[(*R*)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド 一リン酸塩（以下、「化合物 A」という。）の新規結晶及びその製造法に関するものである。

背景技術

化合物 A は、 I_f 電流を阻害する作用を有し、選択的に心拍数を低下させ、心筋の酸素消費量を減少させる、強力で特異的な活性を示すことより、狭心症や心筋梗塞等の虚血性心疾患、うつ血性心不全及び不整脈等の循環器系疾患の予防及び／又は治療剤として有用であることが知られている（特許文献 1）。

該文献の実施例 49 には、化合物 A が具体的に開示されており、その結晶が 197-199 °C の融点を示すことが記載されている。しかし、化合物 A が結晶多形を示すことについては、開示も示唆もない。

一方、結晶多形が存在する化合物は、結晶形によって種々の性質が相違するため、たとえ同一化合物であっても全く異なる作用効果を示すことがある。特に医薬品においては、作用効果の異なる化合物を同一効力と予想し使用した場合、予測と異なる作用効果を生じ、不測の事態を招くことが考えられるため、常に一定の作用効果が期待できる同一品質の化合物を提供することが要請されている。従って、結晶多形が存在する化合物を医薬品として使用する場合、医薬品として要求される均一な品質及び一定の作用効果を確保するためには、その化合物のある単一の結晶を常に一定して提供することが必要である。

上記のような状況下、医薬品の原薬供給の観点から、均一な品質及び一定の作用効果を確保でき、工業的生産において安定に供給できる化合物 A の結晶及びその製造法の確立が切望されている。

【特許文献 1】国際公開第 WO 00/75133 号パンフレット

発明の開示

本発明者等は、化合物 A の結晶の提供に関し銳意研究した結果、意外にもその詳細な製造条件の違いにより生成する結晶が変動すること、即ち、化合物 A に結晶多形が存在することを見出した。

その中でも特に、図 1 に示される粉末 X 線回折スペクトルを有する結晶（以下、この結晶を「 α 型結晶」という。）が、特に吸湿特性に優れるため、原薬の取り扱い上、及び製剤化上有利であり、さらに、工業的生産上、安定供給に優れることを見出した。

また、化合物 A の α 型結晶と異なる、図 2 に示される粉末 X 線回折スペクトルを有する結晶（以下、この結晶を「 β 型結晶」という。）の存在を見出した。

即ち、本発明はこれらの知見に基づいて完成されたものであり、本発明によれば、Cu-K α 線を使用して得られる粉末 X 線回折スペクトルにおいて格子間隔 19.36、6.23、4.73 及び 3.81 Å 付近に主ピークを有することを特徴とする、化合物 A の結晶；好ましくは、Cu-K α 線を使用して得られる粉末 X 線回折スペクトルにおいて格子間隔及び相対強度が表 1 で示されることを特徴とする、化合物 A の結晶；及び、DSC 曲線において、吸熱ピークトップ温度が 206-207 °C 付近にあることを特徴とする、化合物 A の結晶が提供される。

(表 1)

格子間隔 (Å)	相対強度
19.36	強い
15.28	やや強い
6.23	強い
5.71	やや強い
4.73	強い
4.50	やや強い
3.81	強い

さらに、本発明によれば、Cu-K α 線を使用して得られる粉末 X 線回折スペクトルにおいて格子間隔 18.40、6.52、5.22、4.38 及び 4.09 Å 付近に主ピークを有することを特徴とする、化合物 A の結晶；好ましくは、Cu-K α 線を使用して得られる粉末 X 線回折スペクトルにおいて格子間隔及び相対強度が表 2 で示されることを特徴とする、化合物 A の結晶；及び、DSC 曲線において、吸熱ピークトップ温度が 176-177 °C 付近にあることを特徴とする、化合物 A の結晶が提供される。

(表 2)

格子間隔 (Å)	相対強度
18.40	強い
6.52	強い
5.22	強い
5.06	やや強い
4.86	やや強い
4.38	強い
4.09	強い
3.74	やや強い

なお、粉末 X 線回折スペクトルはデータの性質上、結晶の同一性認定においては、結晶格子間隔や全体的なパターンが重要であり、相対強度は結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件によって多少変動しうるものであるから、厳密に解されるべきではない。また、本発明は純粹な化合物 A の α 型結晶、 β 型結晶に関するものであるが、これらの純粹な α 型結晶、 β 型結晶と本質的に同一視できる混合物もまた本発明に包含される。

以下、本発明を詳細に説明する。

各種スペクトルから得られる数値は、その結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件等によって多少の誤差が生じる場合がある。従って、本明細書中、粉末X線回折スペクトルにおける格子間隔の値に用いられる「付近」の語は、およそその格子間隔の値であることを意味し、好ましくはその値の前後1.0 Åの範囲にあればよいことを意味し、さらに好ましくはその値の前後0.3 Åの範囲にあればよいことを意味する。また、DSC曲線における吸熱ピークトップ温度の値に用いられる「付近」の語は、およそその吸熱ピークの温度の値であることを意味し、好ましくはその値の前後2°Cの範囲にあればよいことを意味し、さらに好ましくはその値の前後1°Cの範囲にあればよいことを意味する。

本発明の化合物Aの α 型結晶は、対応するフリーボンドをリン酸を用いて造塩する際に、エタノール(EtOH)溶媒中若しくは少量の水を加えたEtOH溶媒中、30°C程度の温度で行うことにより製造することができる。

また、本発明の化合物Aの β 型結晶は、対応するフリーボンドをリン酸を用いて造塩する際に、EtOH溶媒中若しくは少量の水を加えたEtOH溶媒中、5°C程度の冷却下で行うことにより製造することができる。

さらに、本発明の化合物Aの α 型結晶は、得られた結晶をEtOH溶媒中若しくは水を加えたEtOH溶媒中、再結晶を行うことにより製造することができる。再結晶を行う際には、種晶を接種して行うこともできるが、急激に結晶化が進むのを防ぐため、接種温度は好ましくは室温以上、より好ましくは30°C以上、特に好ましくは50°C以上である。

また、本発明の化合物Aの α 型結晶は、 α 型結晶と β 型結晶の混合物、又は β 型結晶を、EtOH溶媒若しくは水を加えたEtOH溶媒に懸濁させ、40°C程度で攪拌することによっても得ることができる。

本発明にかかる化合物Aの2種類の新規な結晶の吸湿特性を図5及び図6に

示す。

図5及び図6に示すように、本発明の化合物Aの α 型結晶は、 β 型結晶に比べて吸湿特性に優れるため、原薬の取り扱い上、及び製剤化上有利である。また、上記製造法により、化合物Aの α 型結晶を単一の結晶形として製造すれば、医薬品として要求される一定の品質を確保することができる。なお、本発明の化合物Aの α 型結晶及び β 型結晶は、形態学的に純粹である。

発明を実施するための最良の形態

以下に、参考例及び実施例を挙げて、本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

なお、TGA-DSC熱分析は以下のように行った。

<TGA-DSC熱分析>

試料5mgを試料容器に充填したあと、一定の加熱速度(10°C/分)に従つて加熱炉部を加熱し、この温度変化の過程で試料に発生する熱量変化(DSC)及び熱重量変化(TGA)を連続的に測定し記録した。なお、データ処理を含む装置の取り扱いは、各装置で指示された方法及び手順に従つた(使用機器:DSC2910及びHi-Res TGA2950)。

また、化合物純度は高速液体クロマトグラフィー(以下、「HPLC」)を用いて測定した。

なお、NMRは $(CH_3)_4Si$ を内部標準とし、特に記載がない場合にはDMSO(ジメチルスルホキシド) $-d_6$ を測定溶媒とする 1H -NMRにおけるピーク値(ppm)を示す。

参考例1-a

2-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロオキサゾール120.0gにトルエン1200ml、(R)-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル137.07gを加えた。トルエン600ml

で(R)-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステルを洗い込んだ。次いで *p*-トルエンスルホン酸 一水和物 145.1 g を加え、トルエン 600 ml で洗い込んだ。次いで加熱し、溶媒を常圧蒸留して 600 ml を留去した。その後、還流下にて 27 時間攪拌した。反応液を冷却後、酢酸エチル (EtOAc) 960 ml 及び 4% (w/v) NaHCO₃ 水溶液 (aq) を 960 ml 加えた。反応液を静置して内温 35 °C 付近で分液した。有機層を 4% (w/v) NaHCO₃ aq 960 ml で 2 回洗浄した。有機層を減圧濃縮し、82.8% の純度を有する(R)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステルを得た。

NMR: δ 1.16(3H,t), 1.35-1.80(4H,m), 2.05-2.10(1H,m), 2.20-2.26(1H,m), 2.45-2.51(3H, m), 2.65-2.70(1H,m), 2.85-2.90(1H,m), 3.30-3.38(2H,m), 4.05(2H,q), 7.25-7.33(2H,m), 7.8 5-7.95(2H,m), 8.35-8.40(1H,m).

FAB-MS m/z: 323 (M⁺+1).

参考例 1 - b

参考例 1 - a の化合物 230 g に EtOH 690 ml を加え、次いで水 345 ml を加えた。冷却後、NaOH aq (NaOH 42.8 g / 水 480 ml) を加え、25 °C 以下で 2 時間攪拌した。冷却下、反応液に濃塩酸を加え、pH 3.0 とした。この液を減圧濃縮し、この残さにトルエン 1000 ml を仕込み、減圧濃縮し 86.3% の純度を有する(R)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸を得た。

NMR(90°C): δ 1.46-1.60(1H,m), 1.79-2.05(3H,m), 2.75-3.60(7H,m), 3.68(2H,q), 7.20-7. 27(2H,m), 7.95-8.03(2H,m), 8.74(1H,brs).

FAB-MS m/z: 295 (M⁺+1).

参考例 1 - c

参考例 1 - b の化合物 206.4 g に *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) 810 ml、6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 一塩酸塩 120.8 g を加え、攪拌し、

冷却した。次いでトリエチルアミン53.22 gを12 °C以下で加え、DMF 217 mlを加えた。次いで1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-オール (HOt) 21.32 gを5 °C以下で加え、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (WSC・HCl) 121.0 gを5 °C以下で加えた。反応液を0~4 °Cで15.5時間攪拌した。反応液に水340 ml、EtOAc 2000 ml、8% (w/v) NaOH aq 550 mlを加え、分液した。水層にEtOAc 1000 mlを加え、分液した。次いで、有機層を混合し、8% (w/v) NaOH aq 700 ml、水300 mlで2回洗浄した。有機層を水900 mlで洗浄した後、減圧濃縮し、83.9%の純度を有する(-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミドを得た。

NMR(CDCl₃): δ 1.54-1.68(2H,m), 1.75-1.87(2H,m), 2.05-2.95(9H,m), 3.45-3.63(2H,m), 3.70(1H,t), 3.75-3.82(1H,m), 3.84(3H,s), 3.85(3H,s), 4.59(1H,br), 4.62(1H,br), 6.55-6.65(2H,m), 6.95(1H,br), 7.11(2H,t), 7.77-7.88(2H,m).

FAB-MS m/z: 470 (M⁺+1).

実施例 1 (化合物 A の α 型結晶の製造)

参考例 1 と同様にして得た化合物11.94 gにEtOHを加えて溶解し、全量を97.8 gとした。この溶液32.6 gにEtOH 5 ml、水 0.47 gを加え、さらに85%リン酸 0.86 gを加え、EtOH 5 mlで洗いこんだ。晶析液を30 °Cで一晩攪拌した。結晶を濾取し、EtOHで結晶を洗浄した後、減圧乾燥することにより、95.8%の純度を有する(-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド 一リン酸塩 (α 型結晶) 3.38 gを得た。

NMR: δ 1.30-1.47(1H,m), 1.60-1.85(3H,m), 2.30-2.85(6H,m), 3.00-3.20(3H,m), 3.40-3.56(2H,m), 3.60-3.78(8H,m), 4.50(1H,q), 4.64(1H,q), 6.73(1H,s), 6,78,6.86(併せて 1H,s), 7.23-7.33(2H,m), 7.90-8.00(2H,m), 8.65-8.77(1H,m).

FAB-MS m/z:470(M⁺+1).

実施例 2 (化合物 A の β 型結晶の製造)

参考例 1 と同様にして得た化合物 11.94 g に EtOH を加えて溶解し、全量を 97.8 g とした。この溶液 32.6 g に EtOH 5 ml、水 0.47 g を加え、更に 85% リン酸 0.86 g を加え、EtOH 5 ml で洗いこんだ。晶析液を 5 °C で一晩攪拌した。結晶を濾取し、EtOH で結晶を洗浄した後、減圧乾燥することにより、96.4% の純度を有する (-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド 一リン酸塩 (β 型結晶) 3.27 g を得た。

NMR: δ 1.30-1.48(1H,m), 1.60-1.85(3H,m), 2.26-2.85(6H,m), 3.00-3.20(3H,m), 3.40-3.55(2H,m), 3.60-3.78(8H,m), 4.50(1H,q), 4.63(1H,q), 6.73(1H,s), 6.78, 6.86(併せて 1H,s), 7.22-7.33(2H,m), 7.88-8.00(2H,m), 8.64-8.77(1H,m).

FAB-MS m/z:470(M⁺+1).

融点: 195.5-196.3 °C

実施例 2 の化合物の粉末 X 線回折データを示すチャートを図 2 に、TGA-DSC 热分析データを示すチャートを図 4 に、吸湿特性を示すチャートを図 6 に示す。

参考例 2-a

水 110 l、炭酸カリウム 36.8 kg の溶液に、2-ブロモエチルアミン 一臭化水素酸塩 27.3 kg を -5 °C 以下で攪拌しながら加えた。反応液に EtOAc 100 l を加え、次いで 4-フルオロベンゾイルクロリド 21.1 kg を 5 °C 以下で攪拌しながら加えた。

これに EtOAc 10 l を加えた。この反応液を HPLC 測定し、85.2% の純度を有する N-(2-ブロモエチル)-4-フルオロベンズアミドの生成を確認した。

参考例 2-b

参考例 2-a の反応液を加熱し、45~52 °C で 4 時間攪拌した。反応液にトルエン 40 l を加え、静置して内温 35 °C 付近で分液した。有機層を水 80 l で洗浄し

た。これにより、98%の純度を有する 2-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロオキサゾールのトルエン-EtOAc 溶液を得た。

参考例 2-c

参考例 2-b で得られたトルエン-EtOAc 溶液にトルエン 440 l、(R)-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル 25.1 kg、p-トルエンスルホン酸 一水和物 26.6 kg を加え、加熱し、溶媒を常圧蒸留して 260 l 留去した。その後、還流下にて 32 時間攪拌した。反応液を冷却後、EtOAc 260 l 及び 4% (w/v) NaHCO₃ aq を 180 l 加えた。反応液を静置して内温 30 °C 付近で分液した。有機層を 4% (w/v) NaHCO₃ aq 180 l で 2 回洗浄した。有機層を減圧濃縮し、86.7%の純度を有する(R)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステルを得た。

参考例 2-d

参考例 2-c で得られた化合物に EtOH 260 l を加え、次いで水 64 l を加えた。冷却後、NaOH aq (NaOH 8.0 kg／水 90 l) を加え、25 °C 以下で 2 時間攪拌した。冷却下、反応液に濃塩酸を加え、pH 3.06 とした。この液を減圧濃縮し、この残さにトルエン 190 l を仕込み、減圧濃縮した。この残さにトルエン 190 l を仕込み、減圧濃縮した。この残さにトルエン 190 l を仕込み、減圧濃縮し、90.4%の純度を有する(R)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸を得た。

参考例 2-e

参考例 2-d で得られた化合物に DMF 200 l、6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 一塩酸塩 23.0 kg を加え、攪拌し、冷却した。次いでトリエチルアミン 10.1 kg を 10 °C 以下で加え、HOEt 4.0 kg を 5 °C 以下で加えた。次いで、WSC·HCl 23.0 kg を 5 °C 以下で加え、-4~4 °C で一晩攪拌した。反応液に水 64 l、EtOAc 380 l、8% (w/v) NaOH aq 105 l を加え、分液した。水層に EtOAc 190 l を

加え、分液した。次いで、有機層を混合し、8% (w/v) NaOH aq 130 l、水57 lで2回洗浄した。有機層を水170 lで洗浄した後、減圧濃縮し、79%の純度を有する(-)-*N*-{2-[(*R*)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミドを得た。これにEtOH 140 lを加え、溶解した。

実施例 3 (化合物 A の α 型結晶の製造)

参考例 2-e で得られた EtOH 溶液に EtOH 330 l を加えた。次いで、85%リン酸 11.5 kg、水 52 l を加え、加熱し、この溶液を濾過した。この濾液を攪拌下加熱した後、冷却し、種晶として実施例 1 と同様の結晶形を有する化合物を 55 °C 付近で加え、更に冷却し、0~5 °C 付近で攪拌した。析出した結晶を濾取し、EtOH で結晶を洗浄した後、減圧乾燥することにより、98.9%の純度を有する(-)-*N*-{2-[(*R*)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド 一リン酸塩 (α 型結晶) 36.51 kg を得た。

NMR: δ 1.30-1.50(1H,m), 1.60-1.85(3H,m), 2.30-2.85(6H,m), 3.05-3.20(3H,m), 3.40-3.57(2H,m), 3.60-3.77(8H,m), 4.50(1H,q), 4.63(1H,q), 6.72(1H,s), 6.77, 6.86(併せて 1H,s), 7.27(2H,t), 7.88-8.00(2H,m), 8.70(1H,br).

FAB-MS m/z : 470(M^++1).

融点: 203.8-204.7 °C

実施例 3 の化合物の粉末X線回折データを示すチャートを図 1 に、TGA-DSC 熱分析データを示すチャートを図 3 に、吸湿特性を示すチャートを図 5 に、元素分析値を表 3 に示す。

(表 3)

実施例 3 の化合物の元素分析値						
	C(%)	H(%)	N(%)	O(%)	F(%)	P(%)
計算値	55.02	6.22	7.40	22.55	3.35	5.46
実測値	55.01	6.15	7.43		3.29	5.44

実施例 4 (化合物 A の α 型結晶の製造)

実施例 3 の化合物 80.0g に EtOH 800 ml、水 91 ml を加え、加熱して溶解し、この溶液を濾過した。この濾液を攪拌下加熱した後、冷却し、種晶として実施例 1 と同様の結晶形を有する化合物を 60 °C 付近で加え、更に 20°C 付近まで冷却し、攪拌晶析した。析出した結晶を濾取し、EtOH で結晶を洗浄した後、減圧乾燥することにより、99.7% の純度を有する (-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド 一リン酸塩 (α 型結晶) 67.08 g を得た。

産業上の利用可能性

本発明によれば、 I_f 電流を阻害する作用を有し、選択的に心拍数を低下させ、心筋の酸素消費量を減少させる、強力で特異的な活性を示すことより、狭心症や心筋梗塞等の虚血性心疾患、うっ血性心不全及び不整脈等の循環器系疾患の予防及び／又は治療剤として有用である化合物 A の α 型結晶及び β 型結晶が提供される。これらの結晶は、純粋な化合物 A の α 型結晶、 β 型結晶、乃至これらの純粋な α 型結晶、 β 型結晶と本質的に同一視できる混合物であるため、本発明により、医薬品として要求される均一な品質及び一定の作用効果を確保できる単一の結晶を常に一定して提供することが可能である。

図面の簡単な説明

図 1： 化合物 A の α 型結晶 (実施例 3) の粉末X線回折データを示すチャ

トであり、縦軸はX線の強度を、横軸は回折角（ 2θ ）を示す。

図2： 化合物Aの β 型結晶（実施例2）の粉末X線回折データを示すチャートであり、縦軸はX線の強度を、横軸は回折角（ 2θ ）を示す。

図3： 化合物Aの α 型結晶（実施例3）のTGA-DSC熱分析データを示すチャートである。

図4： 化合物Aの β 型結晶（実施例2）のTGA-DSC熱分析データを示すチャートである。

図5： 化合物Aの α 型結晶（実施例3）の吸湿特性を示すチャートである。

図6： 化合物Aの β 型結晶（実施例2）の吸湿特性を示すチャートである。

請 求 の 範 囲

1. Cu-K α 線を使用して得られる粉末X線回折スペクトルにおいて格子間隔 19.36、6.23、4.73 及び 3.81 \AA 付近に主ピークを有することを特徴とする、(-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド 一リン酸塩の結晶。
2. Cu-K α 線を使用して得られる粉末X線回折スペクトルにおいて格子間隔及び相対強度が表4で示されることを特徴とする、請求項の範囲1記載の結晶。

(表4)

格子間隔 (\AA)	相対強度
19.36	強い
15.28	やや強い
6.23	強い
5.71	やや強い
4.73	強い
4.50	やや強い
3.81	強い

3. DSC 曲線において、吸熱ピークトップ温度が 206-207 $^{\circ}\text{C}$ 付近にあることを特徴とする、(-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド 一リン酸塩の結晶。

4. Cu-K α 線を使用して得られる粉末X線回折スペクトルにおいて格子間隔 18.40、6.52、5.22、4.38 及び 4.09 \AA 付近に主ピークを有することを特徴とする、(-)-*N*-(2-[(*R*)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド 一リン酸塩の結晶。

5. Cu-K α 線を使用して得られる粉末X線回折スペクトルにおいて格子間隔及び相対強度が表5で示されることを特徴とする、請求の範囲4記載の結晶。

(表5)

格子間隔 (\AA)	相対強度
18.40	強い
6.52	強い
5.22	強い
5.06	やや強い
4.86	やや強い
4.38	強い
4.09	強い
3.74	やや強い

6. DSC 曲線において、吸熱ピークトップ温度が 176-177 $^{\circ}\text{C}$ 付近にあることを特徴とする、(-)-*N*-(2-[(*R*)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド 一リン酸塩の結晶。

1 / 6

図 1

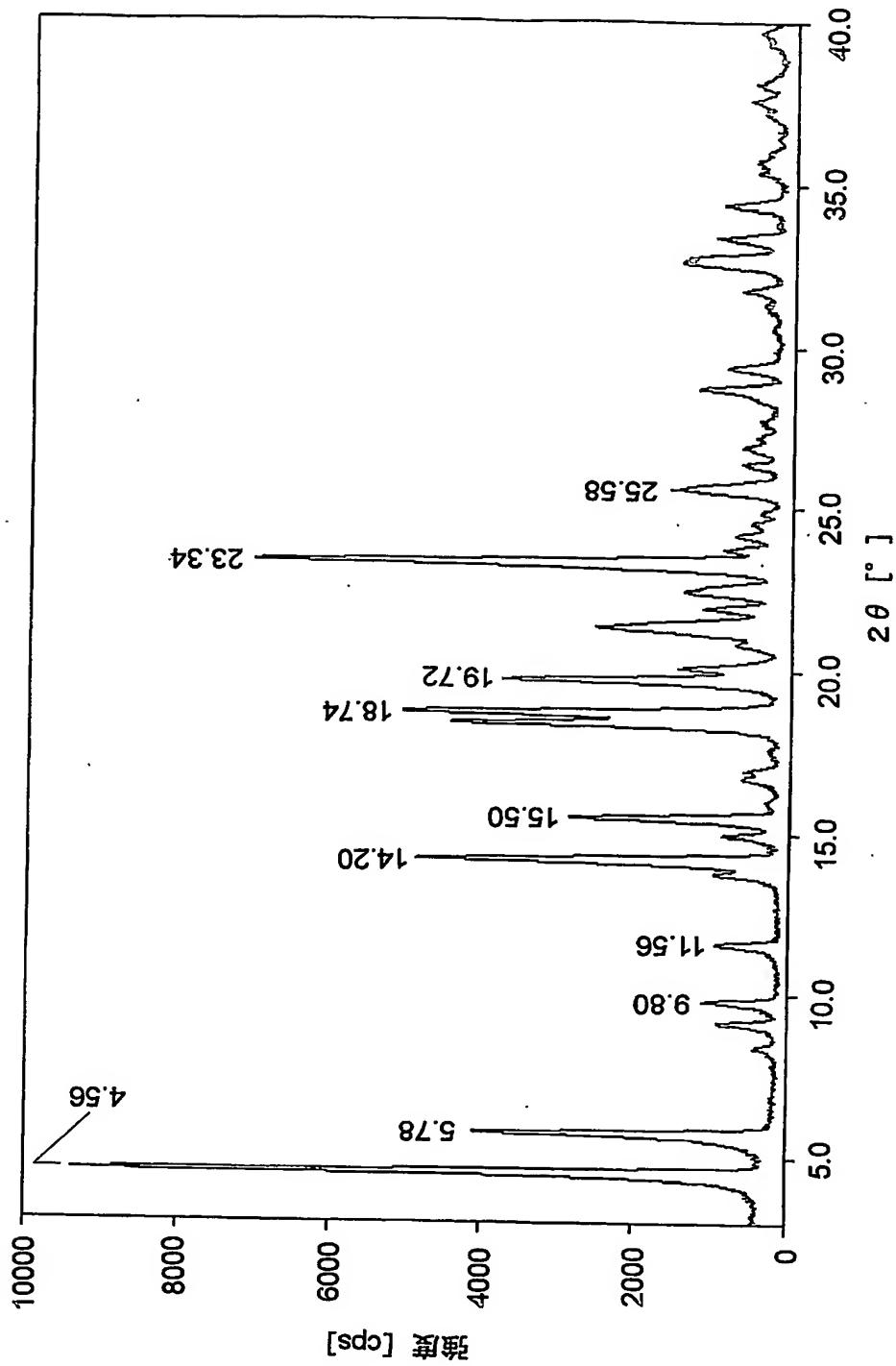


図 2

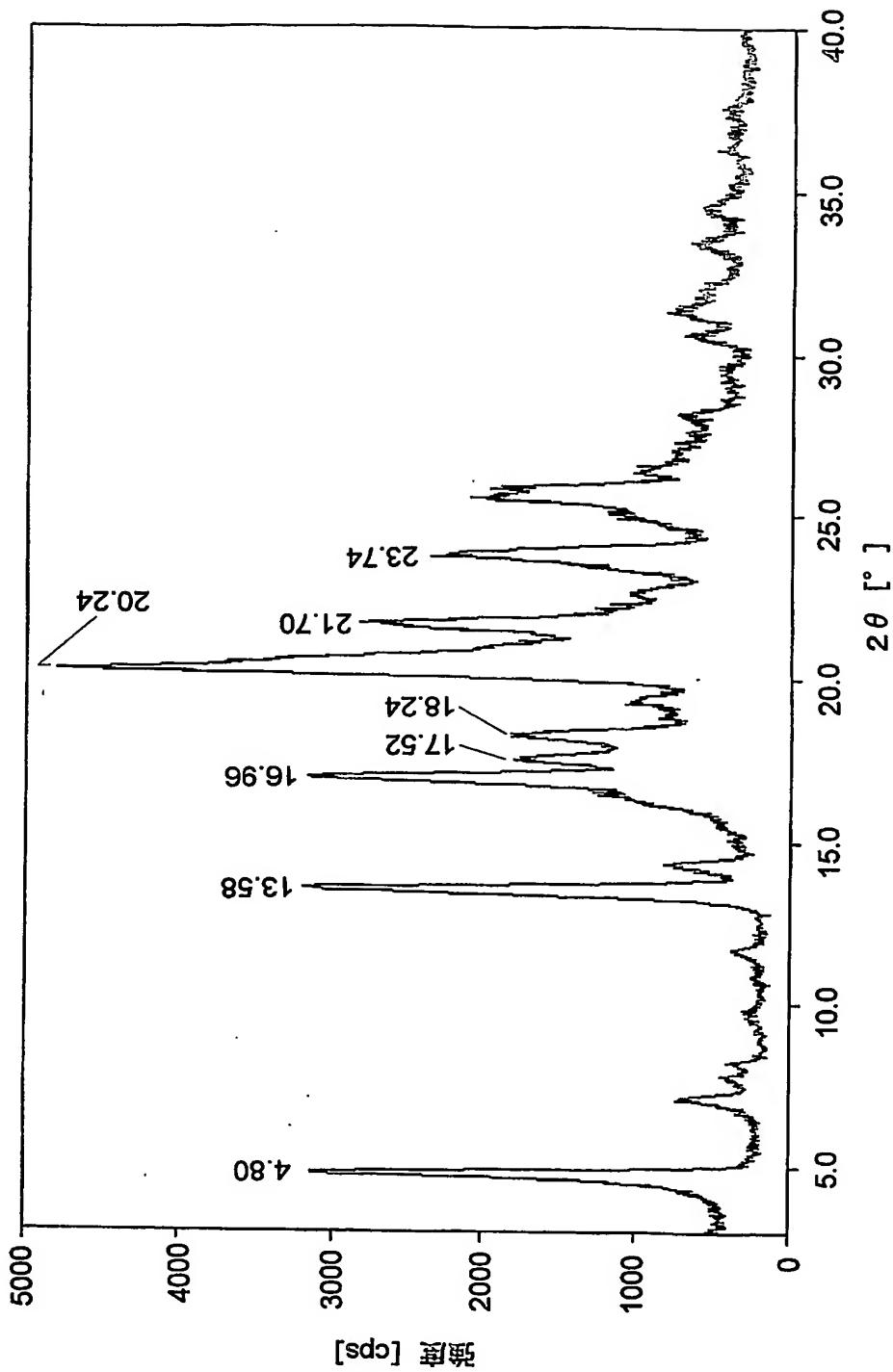


図 3

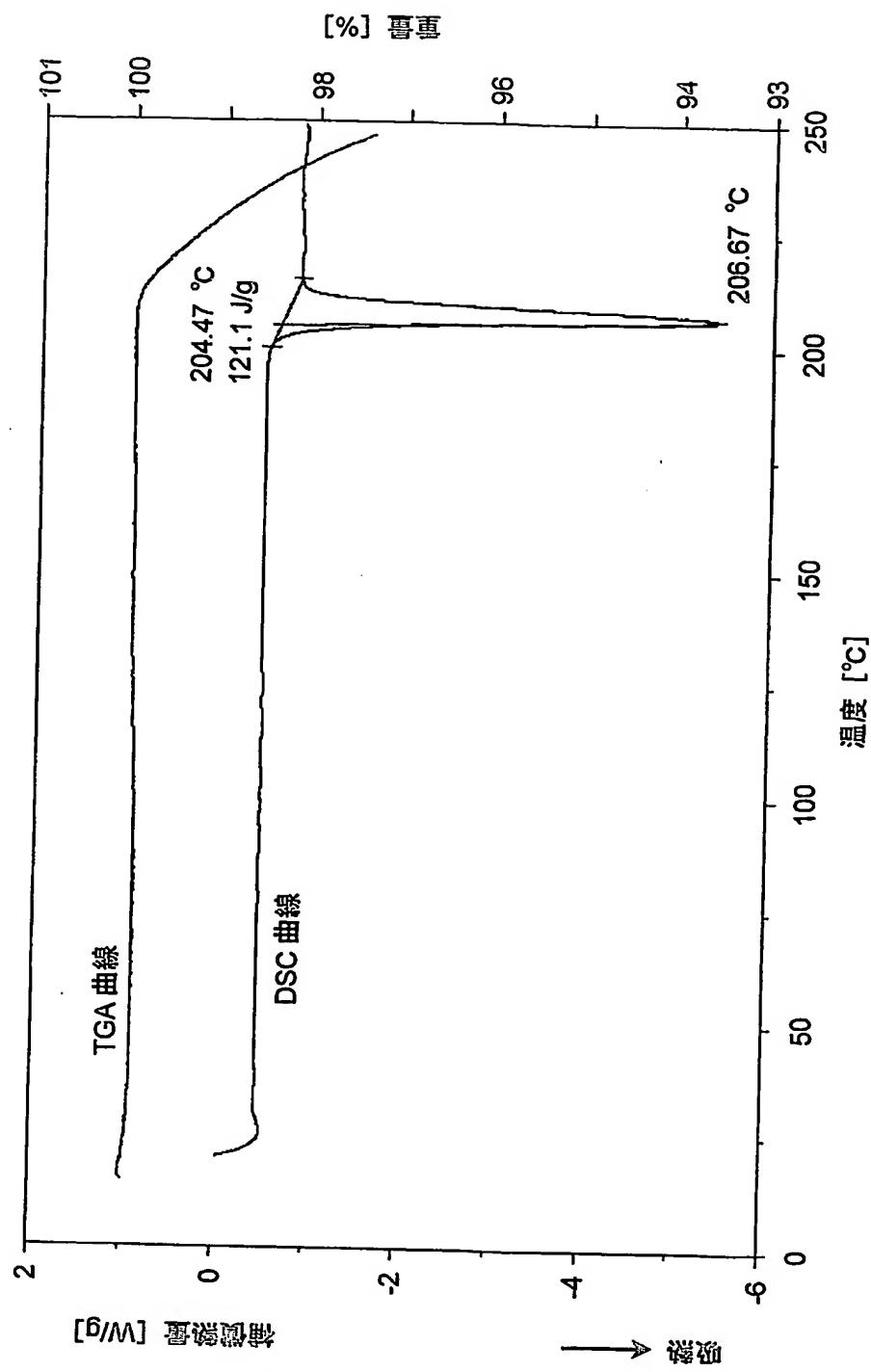


図 4

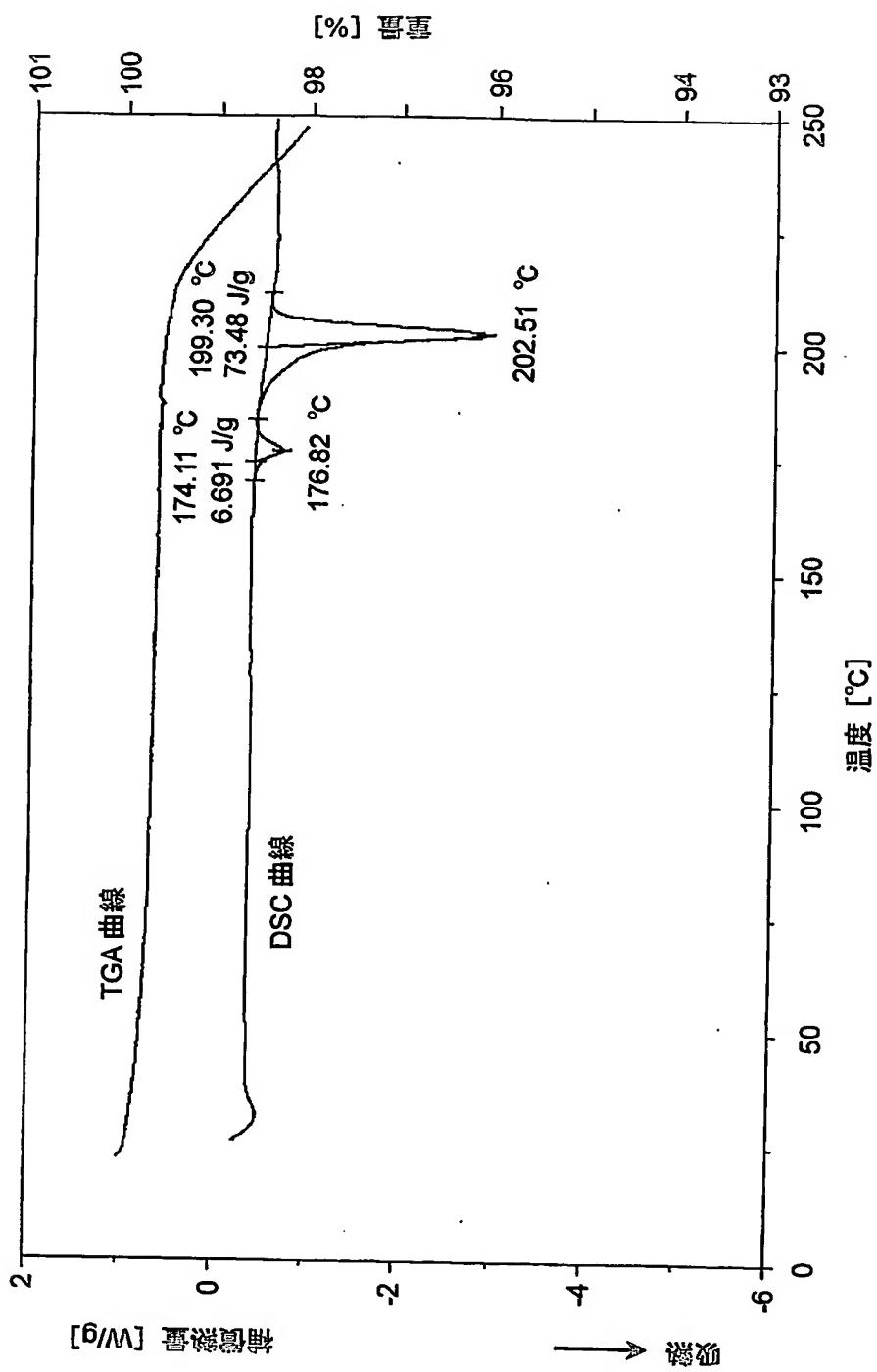


図 5

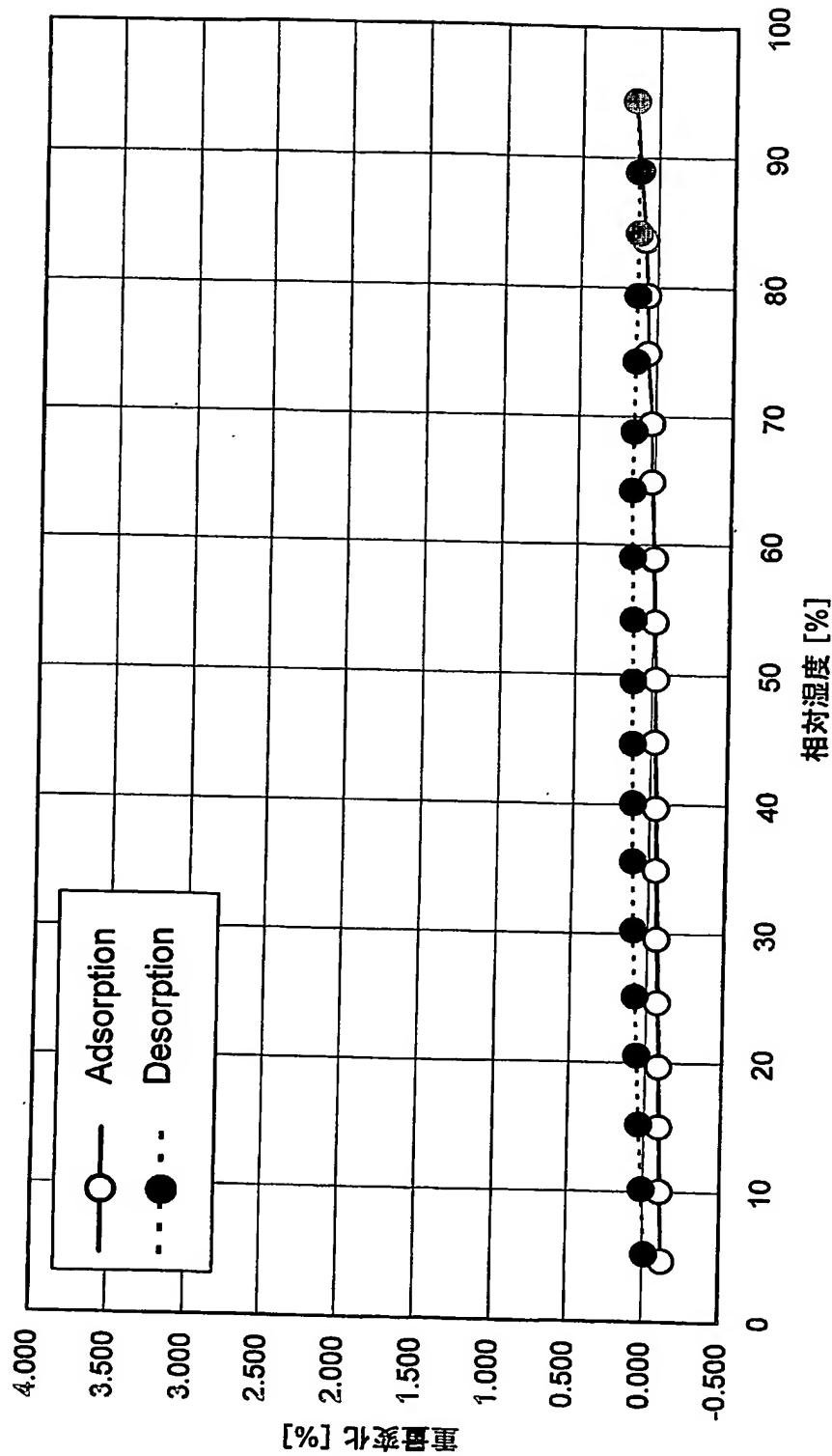
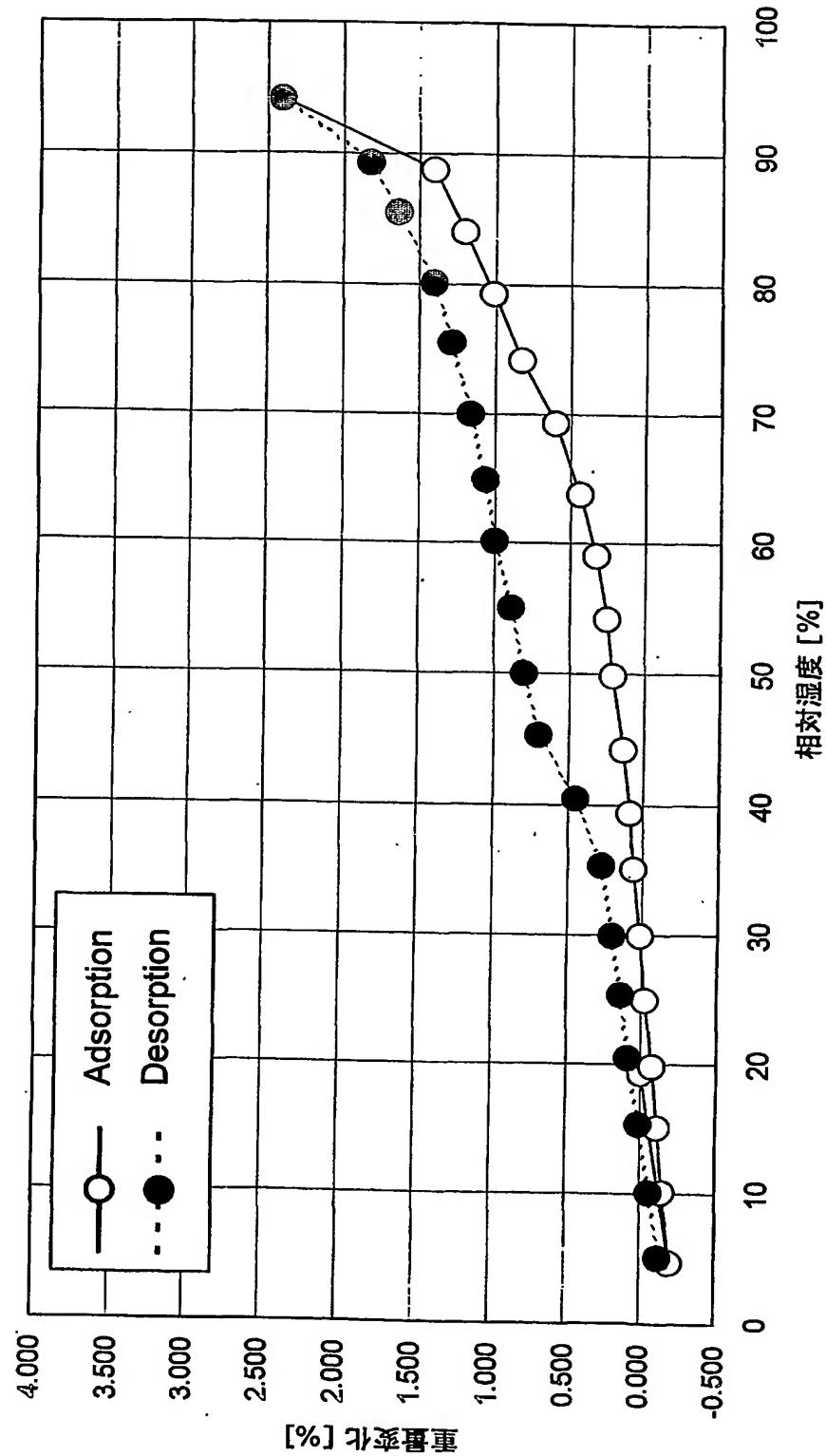


図 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004794

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D401/06, A61K31/4725, A61P9/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D401/06, A61K31/4725, A61P9/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/75133 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 14 December, 2000 (14.12.00), Claim 1; example 49 & EP 1186601 A1 & US 6573279 B	1-6

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search
12 May, 2004 (12.05.04)Date of mailing of the international search report
25 May, 2004 (25.05.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004794

Box No. II**Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: .

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: .

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III**Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The only matter common to claims 1-3 and claims 4-6 is "(-)-N-{2-[(R) -3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carbonyl) piperidino]ethyl}-4-fluorobenzamide monophosphate."

However, this compound is a substance which was known before the filing date for this application as apparent from the fact that it is described in, e.g., WO 00/75133 A1 (Example 49). This compound cannot hence be considered to be a technical feature which contributes to the prior art.

Consequently, these two groups of claims have no common special technical features. Therefore, these groups of inventions cannot be considered to be so linked as to form a single general inventive concept.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: .

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: .

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D401/06, A61K31/4725, A61P9/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D401/06, A61K31/4725, A61P9/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/75133 A1 (山之内製薬株式会社) 2000. 12. 14, 請求項1, 実施例49 & EP 118 6601 A1 & US 6573279 B	1-6

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 05. 2004

国際調査報告の発送日

25. 5. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

油科 壮一

4C 3229

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をできる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1—3及び4—6の共通事項は、「(-)-N-[2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル]-4-フルオロベンズアミド-リン酸塩」のみであるが、例えば、WO 00/75133 A1に記載されているとおり（実施例49）、該化合物は本願出願日前に公知の物質であるから、該化合物を先行技術に対して貢献する技術的特徴と認めることはできない。してみると、両クレーム群は、特別な技術的特徴を共有するものとはいえないから、これらの一群の発明は単一の一般的発明概念を形成するように関連しているとは認められない。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。